



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK  
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

# PATENT SCHRIFT 137 110

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11) 137 110 (44) 15.08.79 Int. Cl.<sup>2</sup> 2(51) C 07 H 19/08  
(21) WP C 07 H / 205 854 (22) 08.06.78

- 
- (71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Zentralinstitut für Molekularbiologie, Berlin, DD
- (72) Bärwolff, Dieter, Dr. Dipl.-Chem., DD
- (73) siehe (72)
- (74) Akademie der Wissenschaften der DDR, Forschungszentrum für Molekularbiologie und Medizin, AG Patent- und Neuererwesen, 1115 Berlin, Lindenberger Weg 70
- 
- (54) Verfahren zur Herstellung von 5-Amino-pyrimidin-nucleosiden
- 

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Amino-pyrimidin-nucleosiden der allgemeinen Formel, in der  $R_1$  und  $R_2 = \text{Hal}$ , Hydroxy oder Acyloxy,  $R_3 = \text{H}$  oder  $R_1$  und  $X = \text{H}$  oder Acyl bedeuten. Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zu entwickeln, das das Entstehen von unbeabsichtigten Nebenprodukten ausschließt. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man substituiertes Dibromthymidin mit Hydroxylamin in Pyridin und danach in einer Eisessig-Acetanhydridmischung 1 : 1 bei 0 bis 50 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, für ca. 24 h umsetzt, kurz auf über 50 °C erwärmt und anschließend gegebenenfalls mit 1 n NaOH entacetyliert. Die Elution der 5-Amino-pyrimidin-nucleoside erfolgt mit 5%igem wässrigem Ammoniak. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden in der Medizin als Cytostatika angewendet. - Formel -

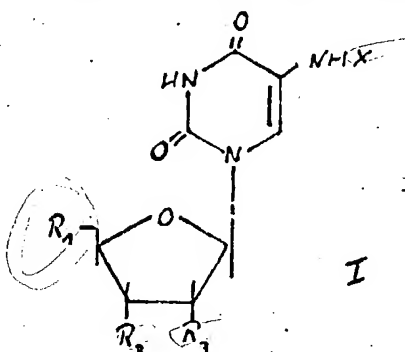


Dr. Bärwolff

Verfahren zur Herstellung von 5-Amino-pyrimidin-nucleosiden

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Amino-pyrimidin-nucleosiden der Formel I



in der  $R_1$  u.  $R_2$  = Hal, Hydroxy oder  
Acyloxy,  
 $R_3$  = H oder  $R_1$  und  
 $X$  = H oder Acyl  
bedeuten.

Diese Verbindungen sind in der Medizin als Cytostatika anwendbar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

5-Amino-pyrimidin-nucleoside waren bereits beschrieben. Bekannt ist das 5-Amino-2'-desoxy-uridin, das ein Hemmstoff des bakteriellen Wachstums ist. (J. Biol. Chem. 226, 1035 / 1956). Es wird durch nucleophilen Austausch aus 5-Brom-2'-desoxyuridin und wasserfreiem Ammoniak im Autoklaven hergestellt.

Dieses Verfahren hat den Nachteil, daß alle noch vorhandenen austauschbaren Gruppen z.B. Halogen im Zuckerteil mitausgetauscht werden.

### Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zu entwickeln, bei dem z.B. Halogen im Zucker nicht substituiert wird.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß werden 5-Amino-pyrimidin-nucleoside der allgemeinen Formel I hergestellt, in dem man <sup>substituiertes</sup> Dibromthymidin mit Hydroxylamin in Pyridin und danach in einer Eisessig-Acetanhydridmischung (1:1) bei 0-50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, für ca. 24h umsetzt, zum Schluß erfolgt eine kurze Erwärmung auf über 50°C, anschließend erfolgt gegebenenfalls eine Entacetylierung durch 1N NaOH und nachfolgender Absorption an einer Ionenaustauschersäule.

Die Elution der 5-Amino-pyrimidin-nucleoside erfolgt mit 5% wäßrigem Ammoniak.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat den Vorteil, daß unbeabsichtigte Nebenprodukte nicht entstehen.

Anschließend soll die Erfindung an Beispielen näher erläutert werden.

#### 1. Beispiel

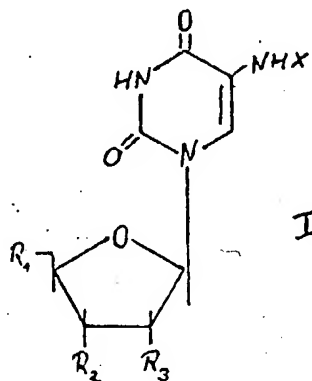
5g 5,5-Dibrommethyl-(3',5'-di-O-acetyl-) 2'-desoxyuridin werden in 100 ml Pyridin gelöst und mit 1g Hydroxylammoniumchlorid bei 20° umgesetzt. Nach dem Abdestillieren des Pyridins im Vakuum wird in 100 ml einer Eisessig-Acetanhydridmischung (1:1) 24h bei 20° belassen und zum Schluß kurz auf 60° erwärmt. Nach dem Abdestillieren der Reaktionsmischung wird der Rückstand an Kieselgel mit Essigester oder Chloroform/Äthanol 95/5 chromatographiert.

Das 5-Acetamido-(3',5'-di-O-acetyl-) 2'-desoxyuridin wird in 1N NaOH entacetyliert und an einer Ionenaustauschersäule (KPSH<sup>+</sup>) absorbiert. 5-Amino-2'-desoxyuridin wird von der Austauschersäule mit 5% wäßrigem Ammoniak eluiert.

Ausbeute: 1,2g = 50% F (Hydrochlorid) 183°C.

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von 5-Amino-pyrimidin-nucleosiden der allgemeinen Formel I,



in der  $R_1$  und  $R_2$  Halogen, Hydroxy oder Acyloxy  
und  $R_3$  Wasserstoff, Halogen, Hydroxy oder Acyloxy und  $X = H$  oder Acyl

dadurch gekennzeichnet, daß man <sup>substituiertes</sup> Dibromthymidin mit Hydroxylamin in Pyridin und anschließend in einer Acylanhydrid/Eisessig-Mischung bei 0-50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, umsetzt und gegebenenfalls entacyliert. bedeuten,